Nové možnosti magistraliter přípravy v dermatologii – inovativní pěnový základ Espumil

PharmDr. Sylva Klovřzová^{1,2}, Mgr. Soňa Brtnová¹, MUDr. Lada Novotná³

¹Lékárna Galenika, Praha 6

²Farmaceutická fakulta UK, Katedra Farmaceutické technologie, Hradec Králové

³Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

Pěnový základ Espumil rozšiřuje možnosti individuální přípravy léčiv v lékárnách. Článek uvádí využití pro léčivé látky běžně používané v dermatologii, jako jsou dexamethason, ichthamol, mikonazol, chlorhexidin a minoxidil. Tyto pěnové přípravky jsou vhodné pro aplikaci do vlasů a ochlupené části pokožky.

Klíčová slova: dermatologie, magistraliter příprava, pěnový základ, Espumil™.

New possibilities extemporaneous preparation in dermatology – innovative foam base Espumil

The foam base Espumil extends the possibilities of extemporaneous preparation in the pharmacies. The article presents the utilisation of Espumil as a base for drugs commonly used in dermatology, such as dexamethasone, ichthyol, miconazole, chlorhexidine and minoxidil. These foam products are suitable for the administration onto the hair and hairy skin.

Key words: dermatology, extemporaneous preparation, foam base, Espumil™.

Úvod

Mezi nejčastěji individuálně připravované léčivé přípravky používané v dermatologii patří beze sporu tekuté a polotuhé lékové formy, tj. roztoky, pasty, masti a gely. Zajímavou lékovou formu pro topické použití představují tzv. léčivé pěny (Spumae medicatae). Pěna umožňuje pacientům pohodlnou a jednoduchou aplikaci i do těžko dostupných míst, jako jsou vlasy, vousy či ochlupené části těla. Dobře se roztírá na velké plochy kůže, nestéká a nezanechává pocit mastnoty.

Vlastnosti pěnového základu

Inovativním základem pro přípravu léčivé pěny je Espumil™, který představuje rozšíření možností použití individuální přípravy především v dermatologii. Jedná se o bezbarvý

mírně viskózní vodný roztok šetrný k pokožce díky relativně nízkému obsahu ethanolu (< 15 %) a propylenglykolu (< 5 %). Dalšími pomocnými látkami obsaženými v Espumilu jsou kyselina mléčná, upravující pH přípravku, tenzidy a antioxidyanty. Přípravek neobsahuje žádné klasické konzervační látky, jakými jsou parabeny, sorbany nebo benzoáty. Mikrobiálně je stabilizován směsí ethanolu a propylenglykolu. Složení je vhodné pro zpracování řady účinných látek, včetně lipofilních látek bazického charakteru. Hodnota pH samotného Espumilu se pohybuje v kyselé oblasti 2–3, což je výhodné pro rozpustnost řady účinných látek. Při přípravě roztoku Espumilu s léčivou látkou je vhodné brát ohled na stabilitu a účinnost léčiva v daném pH roztoku a případně jej přidáním hydroxidu sodného mírně upravit.

Samotná příprava léčivého roztoku, který je základem budoucí pěny, je jednoduchá a časově nenáročná. Spočívá v rozpuštění požadovaného množství účinné látky ve ¾ množství Espumilu. V případě potřeby lze směs opatrně zahřát na vařiči až na teplotu 50 °C. Na závěr se doplní zbylé množství Espumilu a roztok se adjustuje do speciálního aplikátoru (pěnového dispenzoru), který při vlastní aplikaci z kapaliny vytvoří hustou krémovitou pěnu. Aplikátor pracuje na principu mechanické pumpy a pěna se tvoří bez nutnosti využití hnacího plynu. Každým stlačením pumpy dispenzoru se vytlačí přibližně 0,75 g pěnového základu (Obr. 1).

Espumil™ byl vyvinut v USA speciálně pro léčivou látku minoxidil. Výhodné vlastnosti tohoto pěnového základu však nabízejí mnohem širší využití v praxi. Příkladem mohou být pěny

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PharmDr. Sylva Klovřzová, klovrvzas@seznam.cz
Lékárna Galenika, Radimova 40, 169 00 Praha 6

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2016; 10(2): 84–87

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2016

s dehty, kortikoidy, antitymotiky, antiseptiky a další. V našem článku jsme pro ilustraci uvedli jen několik vhodných kandidátů z těchto skupin léčiv, abychom ukázali všestranné použití tohoto pěnového základu. Příprava všech uvedených receptur byla prakticky vyzkoušena za podmínek individuální přípravy v lékárně. Přípravky byly pozorovány v průběhu 30 dnů organolepticky (zákal, barva, zápach, schopnost tvorby pěny) a bylo měřeno jejich pH. Jejich vlastnosti zůstaly po celou dobu nezměněné. Kompletní přehled použitých léčivých látek včetně použitých koncentrací a výsledných hodnot pH je shrnut v tabulce 1.

Příklady receptur

Pěna s minoxidilem 5% a kofeinem 1%

Rp.	
Minoxidili	5,0
Coffeini	1,0
Espumil	ad 100,0
M. f. sol., Da ad dispensator	
D. S. 1x denně aplikovat 1 dávku do postižené oblasti (neoplachuje se)	

Při přípravě roztoku je nutné nejprve za zvýšené teploty (do 50 °C) v Espumilu rozpustit kofein a poté za stálého míchání a zvýšené teploty rozpustit minoxidil, dokud nevznikne čirý roztok. Po ochlazení se adjustuje do pěnového dispenzoru.

Jak už bylo zmíněno dříve, Espumil byl speciálně vytvořen pro přípravu léčivé pěny s minoxidilem. Pro 5% koncentraci minoxidilu

v Espumilu byla provedena stabilitní studie validovanou metodikou za použití HPLC (vysoce účinná kapalinová chromatografie). Na základě těchto výsledků byla stanovena doba použitelnosti přípravku na 90 dní při pokojové teplotě v pěnovém dispenzoru (1).

Minoxidil je bílý krystalický prášek bez zápachu těžce rozpustný ve vodě a dobře rozpustný v methanolu a propylenglykolu (2). Minoxidil byl původně používán jako antihypertenzivum s účinkem dilatačním na periferní cévy. Jedním z vedlejších účinků byl i zvýšený růst vlasů a zpomalení plešatění, kterého se záhy využilo pro léčbu androgenní alopecie (3). Předpokládaným mechanismem účinku minoxidilu je nejprve přeměna ve vlasovém folikulu na účinnou formu N-sulfát, který zvyšuje proudění kalia do buňky a naopak proudění kalcia z buňky ven. Malé množství kalcia uvnitř buňky snižuje inhibiční vliv epidermálního růstového faktoru na růst vlasu a dochází k prodloužení anagenní, tedy růstové fáze vlasu (3).

Kofein je bílý krystalický prášek snadno rozpustný ve vroucí vodě a těžce rozpustný v ethanolu a etheru (2). Topická aplikace kofeinu má příznivé účinky u pacientů trpících androgenní alopecii. Inhibuje fosfodiesterázu, zlepšuje bariérovou funkci, folikulární penetraci, a tím stimuluje a podporuje růst vlasů. Možným mechanismem účinku kofeinu je působení proti dihydrotestosteronu inhibicí fosfodiesterázy. Zvyšuje se cAMP v buňkách a stimuluje se metabolismus buňky, a tím i proliferativní fáze (4).

Kombinace minoxidilu s kofeinem má příznivé pH = 5 i bez další úpravy a je pacienty dobře tolerována.

Pěna s minoxidilem 5% a latanoprostem 0,005%

Rp.	
Minoxidili	5,0
Latanoprosti	0,005
Espumil	ad 100,0
M. f. sol., Da ad dispensator	
D. S. 1x denně aplikovat 1 dávku do postižené oblasti (neoplachuje se)	

Příprava roztoku je obdobná jak u předchozí receptury s tím rozdílem, že latanoprost se nesmí zahřívat. Minoxidil se nejprve rozpustí v Espumilu za zvýšené teploty (do 50 °C), poté se roztok nechá zchladnout a přidá se 5 mg latanoprostu předem rozpuštěného ve zbytku Espumilu. Hotový roztok s měsíční expirací je nutno uchovávat v chladu.

Latanoprost je bezbarvý až lehce nažloutlý olej. Nestabilní je na světle a při vysokých teplotách. Prostaglandinový analog F2a latanoprost se tradičně používá pro léčbu glaukomu s otevřeným úhlem a oční hypertenze (5). U očních kapek (0,005%) se jako vedlejší účinek mimo jiné vyskytlo prodloužení, zvýšená pigmentace a zhoustnutí řas. Kvůli těmto účinkům se začalo uvažovat i o použití pro léčbu alopecie.

Studie, zabývající se účinky latanoprostu na podporu růstu vlasů u androgenní alopecie, prokázala jasný efekt oproti placebo. Latanoprost 0,1% po 8týdenní topické léčbě celkově zvýšil hustotu a celkový počet velusových a terminálních vlasů. Je však zapotřebí dalších studií pro určení nejvhodnější koncentrace a délky léčby, popřípadě volba jiného analoga prostaglandinů (5).

Pěna s ichthamolem 2%

Rp.	
Ichthammoli	2,0
Espumil	ad 100,0
M. f. sol. Da ad dispensator	
D. S. 1–2x denně aplikovat 1 dávku do postižené oblasti (neoplachuje se)	

Příprava 2% roztoku probíhá rozpuštěním ichthamolu v Espumilu za teploty místnosti. Hodnota pH vzniklého roztoku je relativně nízká (cca 2,6). Pěna vytvořená pomocí pěnového dispenzoru je světle hnědá.

Ichthamol je hnědočerná vysoce viskózní látka charakteristického zápachu. Je mísitelný s vodou a glycerolem, těžce rozpustný v ethanolu 96% a v olejích (2). Jedná se o směs amonných solí sulfonových kyselin s obsahem přibližně 10% organicky

Tab. 1. Přehled účinných látek v Espumilu

Účinná látka	Koncentrace [%]	Účinek	Výsledné pH roztoku*	Příklady použití
Carbethopend. bromid	0,1	antimikrobiální	2,0**	Impetiginizovaný ekzém
Dexamethason	0,01	protizánětlivý	2,3	Ekzémy
Erythromycin	2	antibiotický	3,0	Akné, stafylokokové infekce
Chlorhexidin	0,5	antimikrobiální	3,0**	Intertrigo
Ichthamol	2	antiflogistický, antipruriginózní, antiseptický	2,6	Seborea, ekzém
Menthol	1	Chladivý, derivans	2,4	Zmírnění svědění, bolesti svalů
Metronidazol	1	antibiotický	2,7	Rozacea
Mikonazol	2	antimykotický	3,5	Pityriasis versicolor
Minoxidil + kofein	5 + 1	podpora růstu vlasů	5	Androgenní alopecie
Minoxidil + latanoprost	5 + 0,005	podpora růstu vlasů	4,1	Androgenní alopecie

*S výjimkou kombinace minoxidil + kofein je vhodné upravit pH přibližně na hodnotu 5. Hotový přípravek tak bude šetrnější k pokožce a účinné látky v něm budou stabilnější.

**Nutnost upravení hodnot pH alespoň na hodnotu 5, z důvodu vyšší účinnosti.

vázané síry. Kamenouhelné dehty (pix lithantracis, pix fagi, tinctura carbonis detergens) jsou v moderní medicíně pomalu na ústupu, a to hlavně kvůli podezření na kancerogenitu a nefrotoxicitu po kožní aplikaci. Nicméně i přes tyto nežádoucí účinky hrají dehty u určitých forem psoriázy nezastupitelnou roli. Mnohem bezpečnější a téměř bez nežádoucích účinků jsou bituminózní dehty, kam patří ichthamol. Jeho účinky jsou antiflogistické, antipruriginózní a antiseptické, a jsou proto vhodné k léčbě ekzému, psoriázy, rozacey i seboroické dermatitidy. Koncentrace ichthamolu v léčivých přípravcích se pohybuje od 2–10% (6).

Pěna s dexamethasonem 0,01%

Rp.	
Dexamethasoni acetati	0,01
Espumil	ad 100,0
M. f. sol. Da ad dispensator	
D. S. 1–2x denně aplikovat 1 dávku do postižené oblasti (neoplachuje se)	

Roztok dexamethasonu-acetátu v Espumilu lze jednoduše připravit pouhým smísením 1% dexamethazonové trituration v propylenglykolu (ČL 2009) s pěnovým základem za obvyklé teploty. U hotového přípravku lze zvýšit pH na hodnotu 5 přidáním hydroxidu sodného (pH neupraveného roztoku je kolem 2,3) z hlediska lepší tolerance na kůži.

Dexamethason acetát je bílý krystalický prášek prakticky nerozpustný ve vodě. V acetonu a v ethanolu 96% je rozpustný snadno (2), stabilní v širokém rozmezí pH 2–7 (7).

Dexamethason acetát je fluorovaný kortikosteroidní derivát používaný v léčbě zánětlivých

a proliferativních dermatóz. Nástup účinku u lokální léčby je rychlý, a zkracuje tak celkovou dobu léčby onemocnění. Účinky tohoto léčiva jsou antiflogistické, antiexsudativní, dále působí proti svědění a potlačuje alergické reakce. Nejčastěji používané koncentrace jsou 0,01–0,05% dle požadovaného účinku (7).

Pěna s mikonazolem 2%

Rp.	
Miconazoli	2,0
Espumil	ad 100,0
M. f. sol., Da ad dispensator	

Příprava 2% roztoku probíhá rozpuštěním mikonazolu v části Espumilu za mírného zahřátí. Po rozpuštění se přidá zbylá část Espumilu a po ochlazení se adjustuje do pěnového dispenzoru. Hodnota pH hotového roztoku je cca 3,0.

Mikonazol je bílý prášek, stálý při vyšších teplotách i při větším rozmezí pH 3–8. Těžce rozpustný ve vodě, dobře rozpustný v ethanolu 96% (2, 7).

Mikonazol se řadí mezi imidazolové deriváty s poměrně širokým spektrem účinku na houby a plísně. Působí fungisticky až fungicidně a jeho spektrum účinku zahrnuje též grampozitivní bakterie. Mikonazol se výhradně používá pro terapii kožních a slizničních infekcí způsobené kvasinkami, dermatofyty, aspergily a G+ bakteriemi (stafylokoky, streptokoky, propionbakteri-um acnes). Jeho výhodou je dobrá snášenlivost a nízký stupeň rezistence). Léčba kožních infekcí se zpravidla provádí přípravkem s obsahem mikonazolu 1–2%. Přípravek by se měl aplikovat 2x denně po dobu 10–14 dní (8).

Pěna s chlorhexidinem 0,5%

Rp.	
Chlorhexidini digluconatis 20%	2,67
Espumil	ad 100,0
M. f. sol	

Roztok se připravuje pouhým smísením obou tekutin. Hodnota pH neupraveného roztoku je 3. Je vhodné ho upravit přidavkem roztoku hydroxidu sodného na hodnoty pH 4–8, při kterých dosahuje chlorhexidin nejvyšší účinnosti i stability (7). Pro přípravu se používá lékopisný vodný roztok chlorhexidin-digluconát 20% a je nutné přepočítat množství čistého chlorhexidinu.

Chlorhexidin digluconas je derivátem guanidinu. Používá se jako antiseptická přísada v kožních přípravcích a v přípravcích pro dutinu ústní, jeho terapeutické koncentrace chlorhexidinu se pohybují v rozmezí 0,1–1% (7). Působí spolehlivě proti většině bakterií, plísním i virům.

Závěr

Pěnový základ Espumil zdatelně rozšiřuje spektrum možností magistraliter přípravy. Nabízí možnost individualizované terapie kožních onemocnění především ochlupené části pokožky, uvedené léčivé látky lze použít v monoterapii i kombinaci. Pohodlná aplikace přípravku zvyšuje míru compliance pacientů. Ne všechny účinné látky a jejich kombinace vhodné pro Espumil byly uvedeny v tomto článku, a tak se nabízí spolupráce mezi lékařem a farmaceutem v hledání nových formulací vytvořené na míru každému pacientovi.

LITERATURA

1. Geiger CM, Sorenson B, Whaley PA. Stability of Minoxidil in Espumil Foam Base. Int J Pharm Compd. 2013; 17(2): 165–167.
2. ČR, MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. Český lékopis 2009. Doplněk 2015. [CD-ROM] Praha: Grada Publ.
3. Michalíková H. Léčba alopecie. Klin Farmakol Farm. 2006; 20: 211–214.
4. Bansal M, Manchanda K, Sunder Pandey S. Role of Caffeine

in the Management of Androgenetic Alopecia. Int J Trichology. 2012; 4(3): 185–186.

5. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, a kol. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012; 66(5): 794–800.
6. Dittrichová D. Ichthamol a dehty v současné dermatologické terapii. Klin Farmakol Farm. 2005; 19: 47–48.
7. DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX (DAC)/ NEUES REZEPTUR-FORMULARIUM (NRF) 2015, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2015; ISBN 978-3-7741-0044-2.
8. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. Prakt. lékař. 2013; 9(4–5): 192–195.